

## 研究要旨

【背景と目的】本部会の目的は、本間班以来の課題であった特発性上葉肺線維症 (idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, IPPFE) の診断基準を作成することである。【結果】2015 年に開催された東京びまん性肺疾患研究会において、外科的肺生検がなされた PPFE 症例を全国から持ち寄り、臨床、放射線、病理 3 者の合議で最終的に PPFE と診断された 52 症例の臨床、画像、呼吸機能、病理の特徴をまとめた。この 52 例と福岡大学病院で臨床診断された過去 10 年の特発性肺線維症の臨床的・機能的特徴と比較対比することで、IPPFE の診断基準（案）を作成した。【結論】IPPFE は外科的肺生検が行われることが少ないので、そのような場合を想定した診断基準案を作成した。本診断基準が IPPFE の臨床において有用な診断基準たりうるか今後の検証が必要である。

## A. 研究目的

特発性上葉肺線維症 (IPPFE) は、慢性経過で進行する予後不良の疾患である。病理学的に肺尖部を中心として弾性線維の増生によって特徴づけられる肺線維症であり、2013 年に世に出た特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias, IIPs) の改定国際分類<sup>1)</sup>において、まれな IIP として IIPs の一員に加わった。この結果を受けて、わが国の特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き（改定第 3 版）においても IPPFE が同様の扱いとなった<sup>2)</sup>。

IPPFE の臨床的態度は特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) と類似しており、その鑑別が難しい症例にしばしば遭遇する。IPPFE は他の特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias, IIPs) に比して、外科的肺生検がなされることが少ない。IPPFE はるいそうが目立つ症例が多く、全身状態の悪化により外科的肺生検できない症例が多い。また遷延する気胸などの生検後の合併症も報告されており、外科的肺生検をためらう一因となっている。稲瀬班の本部会の主たる目的は IPPFE の診断基準を策定することにあった。とくに外科的肺生検が実施されないことが多い本疾患の生検に頼らない診断基準を策定することが急がれていた。

## B. 研究方法

IPPFE は IPF に比べて稀な肺線維症であり、臨床像を検討するまとまった研究報告が少ない。後ろ向きのコホート研究においても症例数は多くて 30-40 症例に留まっており、前向き研究は皆無である。

2015 年、東京びまん性肺疾患研究会において、外科生検を施行された PPFE 症例を全国から持ち寄り、呼吸器、放射線、病理医師の合議により PPFE と診断された 52 症例に関する後ろ向き研究の結果が Respiratory Medicine に掲載された<sup>3)</sup>。本研究はこれまでの研究のなかで、世界的にみても症例数ももっとも多い。一方、IPF は IPPFE を診断する際にも

っとも重要な鑑別を要する疾患である。このような背景を踏まえ、東京びまん性肺疾患研究会で集積した 52 例の PPFE 所見をもとに診断基準を作成ことにした。とくに外科生検ができない場合の診断基準を作成するに当たっては、東京びまん性肺疾患研究会の 52 例の PPFE 症例と過去 10 年間福岡大学病院に入院し臨床的に IPF と診断され集積された 121 例の IPF 症例の臨床的、呼吸機能的特徴の違いを比較検討して、診断基準を作成することになった。

今回の報告の詳細は Respiratory Investigation に掲載が決定している<sup>4)</sup>。

## C. 結果

診断基準案は、外科的肺生検を実施した症例の診断基準（表 1）と外科的肺生検ができない症例の診断基準に分けられており、さらに外科生検のない症例の診断基準は 3 つ（表 2, 3, 4）に分けられている。たとえ画像あるいは外科的肺生検で PPFE パターンを確認できたとしても、慢性過敏性肺臓炎、膠原病、石綿肺などの職業関連疾患、造血幹細胞移植や肺移植関連肺疾患などは、画像あるいは病理組織学的に PPFE パターンを呈することがある。従って IPPFE と診断するためにはこれらの疾患を否定できることが大前提にあり、必須の条件となっている。これは表 1 から 4 の全診断基準に共通しており、以下の各論では重複記載しない。

1. 外科的肺生検のある IPPFE の診断基準 definite IPPFE (表 1)

外科的肺生検で PPFE パターンが証明され、画像で両側上肺野に優勢な PPFE パターンが存在していれば IPPFE と診断してよい。

2. 外科的肺生検のない IPPFE の診断基準

外科的肺生検が行われない場合の診断基準は、とりわけ画像所見が重要な役割を担っている。

1) radiologically possible IPPFE (表 2)

Definite PPFE の診断に必要な画像所見があれば

よい。この基準において、上肺野の病変が下肺野のそれに比べて優勢であるという条件させ満たせば、上肺野病変の拡がりの程度や進行の有無になら条件をつけていない。したがって長期間にわたって陰影がほとんど変化しない apical cap も本診断基準をみたす。今回の診断基準作成の目的の1つは診断基準の網を広げ、見逃しをなくすことにある。

#### 2) radiologically probable IPPFE (表3)

前項の基準における画像所見との違いは、新たに上葉の容積が減少していることを画像で確認することを追加した点である。胸部 X 線写真正面像における両側の肺門陰影の挙上もしくは胸部 CT で上葉の収縮を確認する必要がある。Possible IPPFE と異なり、肺尖部の病変が進行して収縮機転が働いていることを確認することでより確実な診断ができることを目指している。

#### 3) radiologically and physiologically probable IPPFE (表4)

画像上、下肺野の IPF 様陰影が目立ち、IPF との鑑別が難しくなる場合を想定して、IPF との鑑別に有用な PPFE に特徴的な身体所見や呼吸機能所見を前項の診断基準に加えることで、診断をさらに確実なものにしようと試みた。研究方法の項で述べたように、これまでに集積した IPPFE と IPF の症例における身体的、呼吸機能的特徴を解析するなかで、肥満指数 BMI と残気率が両者を分別するもっとも鋭敏な指標であることを統計学的に確認したので、これらを診断基準に採用することにした。

#### D. 考察

IPPFE は IIPs の中でもまれということになっているが、臨床実地で IPPFE の症例に遭遇することは珍しいことではない。とくに IPF との鑑別に迷う例は多い。外科的生検を実施できれば診断がより確実になるところだが、前述のように PPFE が外科的に生検される機会は非常に限られている。画像技術の進歩もあり、IIPs の診断において、外科的生検の機会が減ったという側面もある。そのような場合、外科生検に頼らず、IPPFE を臨床的に診断する必要に迫られる。IPPFE が単なる拘束性障害に止まらず、るいそうや残気量の増加に着目して作成した今回の診断基準案が臨床現場で実際に使用できるものかど

うか今後の検証に待たなければならない。

とくに表4にある生理学的診断基準にスパイロメトリー以外の呼吸機能、すなわち肺気量分画(残気率: 予測値に対する百分率)を採用しているので多少煩雑になる印象を否めない。しかし、今回の基準を福岡大学病院や公立陶生病院ですでに生検で診断が確定している症例(基準を作成するために利用した症例を除いている)に本診断基準を当てはめたところ、90%を超す症例が radiologically and physiologically probable IPPFE と診断された。

#### E. 文献

1. Travis WD, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-748.
2. 日本呼吸器学会 びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編: 特発性間質性肺炎診断・治療の手引き改訂第3版 南江堂, 東京 2016.
3. Ishii H, Watanabe K, Homma S, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed by multidisciplinary discussion in Japan. *Respir Med* 2018; 141: 190-197.
4. Watanabe K, Ishii H, Homma S, et al. Criteria for the diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A proposal. *Respir Investig* 2019, in press

#### F. 健康危険情報: なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表:  
Watanabe K, Ishii H, Homma S, et al. Criteria for the diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A proposal. *Respir Investig* 2019, in press
2. 学会発表: なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

表1 外科的肺生検のあるIPPFEの診断基準

definite IPPFE

1. HRCT: 両側上肺野に優勢な, 内部に拡張した気管支透亮像を有する胸膜下の多発性コンソリデーション
2. 外科的肺生検標本: 胸膜下に帯状の, あるいは楔形の線維化病変. 線維化病変は肺胞が潰れた結果としての弾性線維の集簇, もしくは胞隔の弾性線維の増生を伴う膠原線維で満たされた肺胞から成る
3. 画像あるいは組織学的PPFEパターンを有する以下の既知の疾患や病態を否定できる: 慢性過敏性肺臓炎, 膠原病, 職業関連疾患, 造血幹細胞移植や肺移植関連肺疾患

上記3者が満たされれば, definite IPPFEと診断される

上葉以外に、下葉に線維化病変がある場合, MDDによる最終合議による診断が必要

表2 外科的肺生検のないIPPFEの診断基準

radiologically possible IPPFE

1. HRCT: 両側上肺野に優勢な, 内部に拡張した気管支透亮像を有する胸膜下の多発性コンソリデーション
2. 画像あるいは組織学的PPFEパターンを有する以下の既知の疾患や病態を否定できる: 慢性過敏性肺臓炎, 膠原病, 職業関連疾患, 造血幹細胞移植や肺移植関連肺疾患

1と2が満たされれば radiologically possible IPPFEと診断される

Radiologically possible IPPFEはapical capや初期の限局的な時期の IPPFEも含む

表3 外科的肺生検のないIPPFEの診断基準

radiologically probable IPPFE

1. 慢性経過の乾性咳嗽もしくは労作時呼吸困難
2. HRCT: 両側上肺野に優勢な, 内部に拡張した気管支透亮像を有する胸膜下の多発性コンソリデーション
3. 胸部X線写真: 両側肺門挙上 もしくはHRCT: 上葉の容積減少
4. 画像あるいは組織学的PPFEパターンを有する以下の既知の疾患や病態を否定できる: 慢性過敏性肺炎, 膠原病, 職業関連疾患, 造血幹細胞移植や肺移植関連肺疾患

1から4の全てを満たせば, radiologically probable IPPFEと診断される

表4 外科的肺生検のないIPPFEの診断基準

radiologically and physiologically probable IPPFE

1. 慢性経過の乾性咳嗽もしくは労作時呼吸困難
2. HRCT: 両側上肺野に優勢な, 内部に拡張した気管支透亮像を有する胸膜下の多発性コンソリデーション
3. 胸部X線写真: 両側肺門挙上 もしくはHRCT: 上葉の容積減少
4. 画像あるいは組織学的PPFEパターンを有する以下の既知の疾患や病態を否定できる: 慢性過敏性肺炎, 膠原病, 職業関連疾患, 造血幹細胞移植や肺移植関連肺疾患
5. RV/TLC %pred.  $\geq 115\%$
6. BMI  $\leq 20\text{kg/m}^2$  かつ RV/TLC %pred.  $\geq 80\%$

1, 2, 3, 4 かつ5 もしくは6 が満たされれば, radiologically and physiologically probable IPPFE と診断される